

## Original Article

# Effect of three months aerobic training on TCF7L2 expression in pancreatic tissue in type 2 diabetes rats induced by streptozotocin-nicotinamide

Eizadi M<sup>1\*</sup>, Ravasi AA<sup>2</sup>, Soori R<sup>2</sup>, Baesi K<sup>3</sup>, Choubineh S<sup>2</sup>

1- Department of Exercise Physiology, Saveh Branch, Islamic Azad University, Saveh, I. R. Iran.

2- Department of Exercise Physiology, College of Physical Education and Sport Sciences, Tehran University, Tehran, I. R. Iran.

3- Department of Hepatitis and AIDS, Pasteur Institute of Iran, Tehran, I. R. Iran.

Received April 12, 2016; Accepted September 4, 2016

### Abstract:

**Background:** Although less is known about the molecular mechanisms responsible for its genetic compatibility, regular training is identified as a non-pharmacological treatment for obesity and type-II diabetes. This study aimed to determine the effect of a 3 months aerobic training on pancreatic TCF7L2 expression and glycemic profile in type II diabetic rats.

**Materials and Methods:** In this experimental study, type II diabetes was induced in male Wistar rats ( $n=16$ , weight:  $220\pm30$  g) by intraperitoneal injection of streptozotocin-nicotinamide. Animals were randomly divided into Exercise ( $n=8$ ) and Control ( $n=8$ ) groups. Exercise group, but not Control group, was completed a 3 month aerobic training (3 sessions/week). Forty-eight hours after the last exercise session, the relative expression of pancreatic TCF7L2, fasting glucose and serum insulin were measured in two groups.

**Results:** Compared to Control rats, exercise resulted in a significant decrease in fasting glucose in Exercise group ( $P=0.001$ ). Serum insulin was increased significantly by aerobic training in Exercise group compared to Control one ( $P=0.014$ ). However, pancreatic TCF7L2 expression did not change by aerobic training ( $P=0.876$ ).

**Conclusion:** Based on these data, while we concluded that a long-term aerobic training effectively improves the glycemic profile and insulin concentration of type II diabetic rats, such improvements cannot be attributed to TCF7L2 expression in pancreatic tissue.

**Keywords:** TCF7L2 Gene, Pancreas, Rat induced diabetes, Streptozotocin/nicotinamide, Aerobic training

\* Corresponding Author.

Email: izadimojtaba2006@yahoo.com

Tel: 0098 919 355 1960

Fax: 0098 864 243 3007

Conflict of Interests: No

Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences, April, 2017; Vol. 21, No 1, Pages 1-8

Please cite this article as: Eizadi M, Ravasi AA, Soori R, Baesi K, Choubineh S. Effect of three months aerobic training on TCF7L2 expression in pancreatic tissue in type 2 diabetes rats induced by streptozotocin- nicotinamide. *Feyz* 2017; 21(1): 1-8.

# اثر سه ماه تمرین هوایی بر بیان ژن TCF7L2 در بافت پانکراس موش دیابتی شده توسط نیکوتین‌آمید-استرپتوزوتوسین

\* مجتبی ایزدی<sup>۱</sup> ، علی اصغر رواسی<sup>۲</sup> ، رحمان سوری<sup>۲</sup> ، کاظم باعثی<sup>۳</sup> ، سیروس چوبینه<sup>۲</sup>

## خلاصه:

سابقه و هدف: تمرین ورزشی منظم به عنوان نوعی درمان غیردارویی در چاقی و دیابت نوع ۲ معروفی شده و در عین حال مکاتیسم‌های مولکولی عهده‌دار سازگاری‌های ژنتیکی به آن کمتر شناخته شده‌اند. هدف از مطالعه حاضر تعیین اثر ۳ ماه تمرین هوایی بر بیان ژن TCF7L2 در بافت پانکراس و نیمرخ گلیسیمیک در موش‌های صحرایی دیابتی نوع ۲ است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی ۱۶ سر موش صحرایی نر ویستار دیابتی شده توسط نیکوتین آمید-استرپتوزوتوسین ( $220 \pm 30$  مگرم) به شیوه تصادفی به دو گروه ورزشی ( $n=8$ ) و کنترل ( $n=8$ ) تقسیم شدند. گروه ورزشی در یک برنامه تمرینات هوایی ۳ ماهه به تعداد ۳ جلسه در هفته شرکت نموده و گروه کنترل در هیچ برنامه تمرینی شرکت نداشتند. بیان نسبی ژن TCF7L2 در بافت پانکراس، و گلوکز ناشتا و انسولین سرم در ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی در دو گروه اندازه‌گیری شد.

نتایج: در مقایسه با موش‌های صحرایی گروه کنترل کاهش معنی‌داری در سطح گلوکز ناشتا به واسطه مداخله تمرینی در گروه ورزش مشاهده شد ( $P=0.001$ ). انسولین سرم متعاقب تمرینات هوایی به میزان معنی‌داری افزایش یافت ( $P=0.014$ )، اما بیان نسبی ژن TCF7L2 در بافت پانکراس به واسطه تمرینات هوایی تغییر نکرد ( $P=0.876$ ).

نتیجه‌گیری: در مجموع می‌توان گفت تمرینات هوایی مدت باعث بهبود نیمرخ گلیسیمی و سطح انسولین در موش‌های صحرایی دیابتی نوع ۲ منجر می‌شود، اما این بهبود را نمی‌توان به تغییر در بیان TCF7L2 در بافت پانکراس نسبت داد.

**واژگان کلیدی:** ژن TCF7L2، پانکراس، موش صحرایی دیابتی شده، نیکوتین آمید-استرپتوزوتوسین، تمرین هوایی  
دو ماهانه علمی-پژوهشی فیض، دوره بیست و یکم، شماره ۱، فروردین و اردیبهشت ۱۳۹۶، صفحات ۱-۸

در این زمینه، مطالعات ژنتیکی اخیر بهویژه از سال ۲۰۰۷ به بعد روی افراد دیابتی یا پرده‌دیابتی نشان داده‌اند که برخی ژن‌های تازه شناخته‌شده‌تر مثل CDKN2A/B، CDKAL1، IGF2BP2، CDC123، PPARG، KCNJ11، HNF1B، HHEX، ADAMTS9، NOTCH2، SLC30A8، TCF7L2، WFS1 و TSPAN8 زمینه را جهت بروز دیابت نوع ۲ حتی در عدم حضور چاقی هموار می‌کنند.<sup>[۳]</sup> نکته جالب اینکه برخی از این ژن‌ها وزن بدن یا چاقی را متأثر نمی‌کنند، اما عملکرد سلول‌های بتا و ترشح انسولین را به شدت دست‌خوش تغییر قرار می‌دهند.<sup>[۴]</sup> بین آن‌ها، پلی-مورفیسم‌های ژن TCF7L2 (Transcription factor 7-like 2) با دیابت نوع مرتبط است.<sup>[۵]</sup> و افزایش بیان آن در بافت پانکراس خطر دیابت نوع ۲ را  $1/46$  برابر افزایش می‌دهد.<sup>[۶]</sup> یک فاکتور رونویسی سلول T است که نقش مهمی را در مسیرهای پیام‌رسانی سلولی (Wnt-Wnt signaling path-way) که اجزای اصلی در تنظیم تکثیر و تمایز سلولی هستند، بازی می‌کند.<sup>[۷]</sup> اگرچه در یک مطالعه عدم تفاوت معنی‌دار بیان این ژن در بافت چربی احتشایی و چربی زیرپوستی بین دیابتی‌ها و غیردیابتی‌ها و همچنین بین افراد چاق و غیرچاق گزارش شده است.<sup>[۸]</sup> اما برخی مطالعات اخیر، افزایش ۵ برابری بیان ژن

## مقدمه

دیابت نوع ۲ از شایع‌ترین اختلالات متابولیکی قرن حاضر است.<sup>[۱]</sup> نتایج مطالعات زیادی حاکم از این است که در میان عوامل موثر در بروز دیابت نوع ۲، چاقی از بیشترین اهمیت برخوردار است.<sup>[۲]</sup> از طرفی، این سوال نیز مطرح است که چرا همه افراد چاق، دیابتی (دیابت نوع ۲) نمی‌شوند یا چرا برخی از بیماران دیابت نوع ۲ دارای وزن نرمال هستند. از این‌رو، به‌نظر می‌رسد که جدای از چاقی، عوامل مهم دیگری نیز در بروز این بیماری نقش تعیین‌کننده‌ای دارند که اخیراً در کانون توجه بسیاری از محققان قرار گرفته است.

<sup>۱</sup> گروه فیزیولوژی ورزش، دانشگاه آزاد اسلامی واحد ساوه، ساوه، ایران

<sup>۲</sup> گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تهران، تهران، ایران

<sup>۳</sup> گروه هپاتیت و ایدز، انتستیو پاستور ایران، تهران، ایران

\***لشانی نیسلنده مسئول:**

ساوه، دانشگاه آزاد اسلامی، گروه فیزیولوژی ورزشی

تلفن: ۰۸۶۴۲۴۳۰۰۷، دوچرخه: ۰۹۱۹۳۵۵۱۹۶۰

پست الکترونیک: izadimojtaba2006@yahoo.com

تاریخ پذیرش نهایی: ۹۵/۶/۱۴، تاریخ دریافت: ۹۵/۱/۲۴

تمرین) قرار گرفتند. موش‌ها در آزمایشگاه حیوانات دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی دانشگاه تهران در اطاقی به ابعاد ۵ در ۱۰ متر در شرایط کنترل شده نور (۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی، شروع روشنایی ۶ عصر و شروع خاموشی ۶ صبح) با دمای  $22 \pm 3$  سانتی‌گراد، و رطوبتی در دامنه ۳۰ تا ۶۰ درصد نگهداری شدند. تعداد سه سر موش صحرایی در قفسهایی از جنس پلاکسی کلاس با درب توری و به ابعاد ۲۵ در ۲۷ در ۴۳ سانتی‌متر به گونه‌ای نگهداری شدند که آزادانه به آب و غذای استاندارد دسترسی داشته باشند. در سرتاسر دوره تحقیق، حیوانات توسط یک نفر جابه‌جا می‌گردید. همه موش‌ها به مدت ۲ هفته با شرایط زندگی در حیوانخانه و نحوه دویدن روی نوار گردان آشنا شدند.

#### القای دیابت نوع ۲:

در ابتدا حیوانات مورد مطالعه جهت آشنازی و سازگاری با محیط به مدت ۲ هفته در آزمایشگاه حیوانات نگهداری شدند. در ادامه، پس از یک شب ناشتاپی (۱۲ ساعت)، جهت القای دیابت نوع ۲ از تزریق نیکوتین آمید و استرپیوزوتوسین (STZ) استفاده گردید؛ به طوری که ابتدا محلول نیکوتین آمید با دوز  $110$  میلی‌گرم بر هر کیلوگرم وزن موش، به صورت صفائی تزریق شد؛ پس از ۱۵ دقیقه، محلول تازه تهیه شده STZ در بافر سیترات  $0.1$  مولار ( $\text{pH}=4/5$ ) به صورت داخل صفائی با دوز  $60$  میلی‌گرم بر کیلوگرم تزریق شد. گروه کنترل سالم فقط بافر سیترات با همان حجم دریافت کردند [۱۸]. یک هفته پس از القای دیابت، نمونه‌های خون برای اندازه‌گیری میزان گلوکز از دم موش گرفته شد و قند خون بالای  $200$  میلی‌گرم بر دسی‌لیتر به عنوان معیاری برای اطمینان از ابتلای موش‌ها به دیابت نوع ۲ در نظر گرفته شد [۱۹].

#### پروتکل تمرینی:

برنامه تمرینی برای مدت ۱۲ هفته تمرین هوایی به تعداد ۵ جلسه در هفته با افزایش تدریجی سرعت (۱۸ الی ۲۶ متر بر دقیقه) و زمان (۱۰ الی ۵۵ دقیقه) در قالب دویدن روی تردمیل با هدف تعیین اثر آن بر سطوح گلوکز ناشتا، انسولین سرم و بیان نسبی TCF7L2 در بافت پانکراس نسبت به گروه کنترل که در برنامه تمرینی شرکت نداشتند، انجام گرفت. جزئیات برنامه تمرینی در جدول شماره ۱ خلاصه شده است.

#### خون‌گیری و نمونه‌گیری بافتی:

چهل و هشت ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی (۱۰ تا ۱۲ ساعت ناشتاپی)، موش‌های مورد مطالعه در هر گروه به-

TCF7L2 در سلول‌های پانکراس بیماران دیابتی نوع ۲ نسبت به افراد سالم را که با کاهش ترشح انسولین همراه بوده است، گزارش نموده‌اند [۱۰]. جدا از تاثیر واریانت‌های TCF7L2 بر ساخت و رهایی انسولین از سلول‌های بتای پانکراس، مطالعات متعددی نیز از کاهش ترشح انسولین در پاسخ به افزایش بیان TCF7L2 در پانکراس حمایت نموده‌اند [۱۱]. با توجه به نقش TCF7L2 و واریانت‌های آن بر شیوع دیابت نوع ۲ که اخیراً توسعه مطالعاتی روی جمعیت‌های ایرانی نیز گزارش شده است [۱۲، ۱۳]. پاسخ به این سوال که آیا تغییر در بیان این ژن یا واریانت‌های آن به واسطه‌های مداخلات بیرونی با تغییر در سطوح انسولین و گلوکز خون که از تعیین کننده‌های دیابت نوع ۲ هستند همراه است، از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. نقش ورزش به‌نهایی یا در ترکیب با مکمل‌های درمانی در بهبود عوامل موثر در دیابت نوع ۲ و چاقی بارها گزارش شده است [۱۴، ۱۵]. برخی مطالعات نیز اثر ترکیبی تمرینات ورزشی و رژیم غذایی را بر بیان TCF7L2 بررسی نموده‌اند؛ به طوری که در یک مطالعه اخیر مشخص شده است که در پاسخ به تغییر الگوی شیوه زندگی در قالب تمرین ورزشی+رژیم غذایی، تغییرات در واریانت rs79031-46 از ژن TCF7L2 دارای یک همبستگی منفی با ترشح انسولین و حساسیت انسولین است [۱۶]. علی‌رغم این یافته‌ها، اگرچه برخی مطالعات به بهبود سطوح انسولین و عملکرد سلول‌های بتا در پاسخ به تمرینات ورزشی کوتاه یا طولانی مدت اشاره نموده‌اند [۱۷، ۱۵، ۱۴]، اما تاکنون مطالعه‌ای که نقش مستقیم تمرینات ورزشی بر بیان TCF7L2 در پانکراس را در جمعیت‌های دیابتی نوع ۲ دنبال نماید، به چشم نمی‌خورد. بر پایه شواهد موجود، به نظر می‌رسد که کاهش بیان TCF7L2 در بافت به واسطه مداخلات درونی یا محیطی با بهبود عملکرد سلول‌های بتا یا سطح انسولین همراه باشد. از این‌رو، مطالعه حاضر با هدف تاثیر یک دوره تمرینات هوایی بر بیان TCF7L2، انسولین و گلوکز در موش‌های صحرایی نر مبتلا به دیابت نوع ۲ انجام می‌گیرد.

#### مواد و روش‌ها

جامعه آماری این مطالعه تجربی-کاربردی را کلیه موش‌های صحرایی نر نژاد ویستان حیوانخانه دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله تشکیل می‌دهند که از بین آنها ۱۶ سر حیوان ۱۰ هفته‌ای در دامنه وزنی  $220 \pm 20$  گرم بدشیوه تصادفی جهت شرکت در مطالعه انتخاب شدند. در ادامه، پس از القای دیابت نوع ۲، موش‌های دیابتی شده با ویژگی‌های فیزیکی و سنتی مشابه بدشیوه تصادفی در گروه‌های ۸ تاپی ورزش (۳ ماه تمرین هوایی) و کنترل (بدون

Demeditec Diagnostic insulin (ELISA) ساخت کشور آلمان اندازه‌گیری شد. ضریب تغییرات درون آزمون و برون آزمون انسولین بهترتب ۲/۶ و ۲/۸۸ درصد و حساسیت اندازه‌گیری ۱/۷۶ بود. استخراج RNA با استفاده از کیت تجاری RNeasy mini kit شرکت QIAGEN انجام گرفت [۲۰]. تعیین TCF mRNA توسط RT-Real time PCR بهوسیله سیستم روتورژن ۶۰۰۰ با استفاده از کیت تک مرحله‌ای One Step SYBR TAKARA از شرکت تاکارا مطابق با دستورالعمل شرکت انجام شد. آنالیز منحنی ذوب در پایان چرخه PCR بهمنظور تعیین اعتبار محصول PCR مورد انتظار انجام گرفت. پرتوتلک چرخه حرارتی مورد استفاده دستگاه روتورژن در شامل: ۴۲ درجه سانتی‌گراد بهمدت ۲۰ دقیقه، ۹۵ درجه سانتی‌گراد بهمدت ۲ دقیقه و ۴۰ سیکل با ۹۴ درجه سانتی‌گراد بهمدت ۱۰ ثانیه و ۶۰ درجه سانتی‌گراد بهمدت ۴۰ ثانیه بود. پس از انجام PCR جهت مطالعه ویژگی پرایمرها، از دماهای ۵۰ تا ۹۹ درجه سانتی‌گراد برای تهیه منحنی ذوب استفاده گردید. از RNA Polymrasell بهعنوان ژن کنترل جهت تعیین بیان TCF7L2 استفاده گردید. الگوی توالی پرایمرها در جدول شماره ۲ بیان شده‌اند. CT های مربوط به واکنش‌ها توسط نرمافزار دستگاه Real time-PCR، از روش  $\Delta\Delta$ CT مقایسه‌ای استفاده گردید. میانگین CT برای ژن کنترل ۱۹ و برای TCF7L2 بسته به غلظت نمونه متفاوت است.

واسطه تزریق داخل صفاقی مخلوط کتابین ۱۰ درصد و با دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم و زایلوزین ۲ درصد و با دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم بیهوش شدن.

جدول شماره ۱- الگوی تمرینات هوایی به تفکیک زمان و سرعت دویدن در ۱۲ هفته در موش‌های صحرایی گروه ورزش

زمان فعالیت (هفته)	زمان دویدن (دقیقه)	سرعت دویدن (متر بر دقیقه)
اول	۱۰	۱۸
دوم و سوم	۲۰	۲۰
چهارم و پنجم	۳۰	۲۲
ششم و هفتم	۴۰	۲۲
هشتم و نهم	۵۰	۲۴
دهم تا دوازدهم	۵۰	۲۶

سپس، قفسه سینه حیوان شکافته شده و برای اطمینان از کمترین آزار حیوان، نمونه خون به طور مستقیم از قلب حیوان گرفته شد. در ادامه بافت پانکراس موش‌ها نمونه برداری شده و پس از شستشو در سرم فیزیولوژیک در میکروتیوب‌های ۱/۸ میلی‌لیتری RNAlater™ RNA Stabilization reagent ۵۰ mL با نسبت ۲۰ درصد جهت انجام آزمایش‌های مولکولی غوطه-ور گردید. غلظت گلوكز به روش آنزیمی رنگ‌سنگی با روش گلوكز اکسیداز و با استفاده از کیت گلوكز شرکت پارس آزمون-تهران اندازه‌گیری شد. ضریب تغییرات درون آزمون و برون آزمون ۵ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر بود. انسولین سرم به روش الیزا و مطابق با

جدول شماره ۲- الگوی پرایمرهای مورد استفاده در پژوهش

Genes	Primer sequence	Product size	Tm	Gene Bank
TCF7L2	For: CGTCCATGGTCCCTTCCTC Rev: ACTTCAATCAAGCAGGGGCAC	159 bp	60	NM_001191052.1
RNA PolymeraseII	For: ACTTTGATGACGTGGAGGAGGAC Rev: GTTGGCCTGCGGTGTT	164 bp	60	XM_008759265.1

نشد  $226 \pm 19$  گرم در پیش‌آزمون در مقابل  $241 \pm 58$  گرم در پس-آزمون، ( $P=0.184$ )، اما در گروه کنترل که در تمرینات ورزشی شرکت نداشتند، بهمیزان معنی داری نسبت به شروع مطالعه افزایش یافت ( $219 \pm 28$  گرم در پیش‌آزمون در مقابل  $255 \pm 42$  گرم در پس‌آزمون، ( $P=0.134$ )). این نتایج به این نکته اشاره می‌کند که برنامه تمرینات هوایی در گروه ورزشی با عدم افزایش وزن همراه بوده است. یافته‌های حاصل از آزمون آماری هم‌چنین نشان داد که سطح گلوكز ناشنا در گروه ورزشی در پاسخ به ۳ ماه تمرین هوایی نسبت به گروه کنترل که در برنامه تمرینی شرکت نداشته‌اند بهمیزان معنی داری کاهش یافته است ( $P=0.001$ ).

#### آنالیز آماری

کلیه بررسی‌های آماری با استفاده از نرمافزار SPSS ویرایش ۱۶ انجام گرفت. از آزمون کولموگروف اسمیرنوف جهت اطمینان از توزیع نرمال داده‌ها استفاده گردید. آنالیز داده‌ها با استفاده از آزمون  $t$  مستقل انجام گرفت. تغییرات کمتر از ۵ درصد معنی‌دار در نظر گرفته شد.

#### نتایج

برپایه یافته‌های آماری، وزن موش‌های صحرایی گروه ورزش متعاقب ۳ ماه تمرین هوایی دست‌خوش تغییر معنی داری

مشاهده شده است. برخی مطالعات نیز به افزایش عملکرد سلول‌های بتا در پاسخ به تمرینات هوایی اشاره نموده‌اند [۲۶]. بر پایه شواهد موجود، تزریق ترکیبی از نیکوتین‌آمید و STZ به اختلال و تخریب سلول‌های بتا و کاهش ترشح انسولین منجر می‌شود [۱۸]. در واقع، دوز پایین STZ در ترکیب با نیکوتین‌آمید با تخریب سلول‌های بتا اما نه به اندازه دیابت نوع یک همراه است که شرایطی نظری دیابت نوع ۲ را بازگو می‌کند و محققان از این شیوه برای القای مستقیم دیابت نوع ۲ در عدم حضور چاقی استفاده می‌کنند [۱۸]. به علاوه، مطالعات بهویژه از سال‌های ۲۰۰۷ به بعد به نقش عوامل ژنتیکی در تخریب سلول‌های بتا همواره اشاره نموده‌اند [۳]؛ بهطوری که اختلال در بیان این فاکتورهای ژنتیکی بهویژه TCF7L2 با کاهش عملکرد سلول‌های بتا و یا اختلال در سایر سلول‌های پانکراس همراه هستند که پیامد آن کاهش ترشح انسولین می‌باشد [۳]. برخی مطالعات از افزایش بیان TCF7L2 در پانکراس به عنوان قوی‌ترین فاکتور ژنتیکی موثر در کاهش ترشح انسولین حمایت نموده‌اند [۲۷]. مشخص شده است که TCF7L2 به واسطه تاثیر بر برخی مسیرها نظری ترشح انسولین وابسته به گلوکز، تاثیر بر اینکرکتین‌های محرك ترشح انسولین و یا تاثیر بر تبدیل پروانسولین به انسولین، ترشح انسولین را متاثر می‌کند [۲۸]. از این‌رو، افزایش سطح انسولین در پاسخ به تمرینات ورزشی طولانی‌مدت را شاید بتوان به‌نوعی به تغییرات در بیان TCF7L2 در بافت پانکراس نسبت داد. اما در مطالعه حاضر، علی‌رغم افزایش سطح انسولین، بیان نسبی TCF7L2 در بافت پانکراس به‌واسطه تمرینات هوایی دست‌خوش تغییر معنی‌داری نشد که لزوم مطالعات بیشتر در این زمینه را گوشزد می‌کند. علی‌رغم عدم تغییر بیان TCF7L2، کاهش معنی‌دار گلوکز خون در پاسخ به تمرینات هوایی را شاید بتوان به مسیرهای غیروابسته به عوامل ژنتیکی نسبت داد. برخی محققان عنوان نموده‌اند که فعالیت ورزشی برای ۱۵۰ دقیقه در هفته و یک کاهش وزن ۵ تا ۷ درصدی به کاهش ۶۰ درصدی خطر پیشرفت یا شیوع آسیب تحمل گلوکز در دیابتی‌های نوع ۲ منجر می‌شود [۳۰، ۲۹]. اهمیت ورزش و فعالیت بدنی به‌واسطه مسیرهای متابولیکی متفاوت در مدیریت دیابت به‌قدرتی است که برخی مطالعات عنوان نموده‌اند که اجرای فعالیت ورزشی حتی در غیاب کاهش وزن یا کاهش توده بدن به کاهش معنی‌دار هموگلوبین گلیکوزیله و گلوکز خون در بیماران دیابتی منجر می‌شود [۳۱]. محققان بر این باورند که مستقل از عملکرد انسولین، سطوح بالاتر آمادگی بدنی به‌واسطه تمرینات ورزشی نقش تعیین‌کننده‌ای را در بهبود یا کنترل گلیسیمیک بازی می‌کند [۳۲، ۳۳]. Church و همکاران با استناد

۳). از طرفی، ۳ ماه تمرین هوایی همچنین با افزایش معنی‌دار سطح سرمی انسولین در مقایسه با گروه کنترل همراه بود ( $P=0.014$ ). جدول شماره ۳ که به اثرات سودمند ورزش هوایی در آن دسته از حیوانات دیابتی نوع ۲ که از ظرفیت ترشح انسولین پایینی برخوردارند، حمایت می‌کند.

جدول شماره ۳- سطوح گلوکز و انسولین متعاقب مداخله تمرینی در گروه‌های مطالعه

متغیر	گروه کنترل	گروه ورزش	سطح معنی‌داری
گلوکز (mg/dL)	$293 \pm 12$	$244 \pm 15$	$P=0.001$
انسولین سرم (μIU/mL)	$40.6 \pm 0.25$	$50.8 \pm 0.29$	$P=0.014$

علی‌رغم بهبود قابل ملاحظه هر دو فاکتور انسولین و گلوکز خون، تمرینات هوایی به تغییری در بیان نسبی ژن TCF7L3 در موش‌های صحرایی گروه تمرین نسبت به گروه کنترل منجر نشد ( $P=0.876$ ). نمودار شماره ۱.



نمودار شماره ۱- بیان نسبی TCF7L2 در بافت پانکراس گروه‌های مطالعه. بیان نسبی TCF7L2 متعاقب ۳ ماه تمرین هوایی نسبت به گروه کنترل دست‌خوش تغییر معنی‌داری نشد ( $P=0.876$ ).

## بحث

علی‌رغم بهبود معنی‌دار سطوح گلوکز خون و انسولین سرم در پاسخ به تمرینات هوایی در مطالعه حاضر، بیان TCF7L2 در بافت پانکراس در گروه تجربی نسبت به گروه کنترل دست‌خوش تغییر معنی‌داری نشد. کاهش معنی‌دار گلوکز خون و هموگلوبین گلیکوزیله متعاقب انواع تمرینات طولانی‌مدت با رها گزارش شده است [۲۱، ۲۲]. همچنین، افزایش سطح انسولین سرم در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ یا افراد چاق نیز در پاسخ به تمرینات ورزشی توسط برخی مطالعات [۲۳] و نه همه [۲۴، ۲۵] تأثیر می‌گذارد.

بر بیان آن در بافت پانکراس یا سایر بافت‌های بدن تاکنون مطالعه نشده است. تنها مطالعه در این زمینه بیان می‌نماید که ۲۰ هفته تمرینات هوایی به تغییر معنی‌داری در پلی‌مورفیسم‌های TCF7L2 در افراد سالم منجر نمی‌شود [۳]. در مطالعه حاضر، افزایش معنی‌دار انسولین سرم را نمی‌توان به تغییر بیان TCF7L2 در بافت پانکراس نسبت داد؛ چراکه بیان نسیبی در بافت پانکراس موش‌های صحرایی گروه تمرین نسبت به گروه کنترل تغییر معنی‌داری پیدا نکرد. بر پایه این شواهد، بهبود در ترشح انسولین یا عملکرد سلول‌های بتا در پاسخ به تمرین ورزشی را شاید بتوان به سایر عوامل ژنتیکی و هورمونی نسبت داد. از طرفی، اشاره شده است که اثر دیابتیکی TCF7L2 و اریانات‌های آن به‌واسطه کاهش ترشح انسولین ناشی از کاهش اثر GLP-1 (Glucagon-like peptide-1) و یا کاهش بیان گیرنده‌های GLP-1 در سلول‌های بتا و یا افزایش تولید گلوکز کبدی نمایان می‌شود [۴۳-۴۵]. در این زمینه، تاثیر TCF7L2 بر بیان GLP-1 در سلول‌های بتای پانکراس بارها مطرح شده است [۴۴، ۴۵]. مطالعات کلینیکی در این زمینه آشکار نموده‌اند که آلل‌های خطر TCF7L2 با کاهش ترشح انسولین وابسته به گلوکز و هم‌چنین کاهش ترشح انسولین وابسته به GLP1 مرتبط هستند [۴۶].

### نتیجه‌گیری

برپایه یافته‌های مطالعه حاضر، افزایش معنی‌دار سطح انسولین سرم موش‌های صحرایی دیابتی نوع ۲ در پاسخ به تمرینات هوایی طولانی‌مدت را نمی‌توان به تغییر در بیان TCF7L2 در بافت پانکراس نسبت داد. باتوجه به اینکه TCF7L2 و پلی‌مورفیسم‌های آن به عنوان قوی‌ترین عامل ژنتیکی موثر در میل به دیابت نوع ۲ و ترشح انسولین معرفی شده‌اند، بهبود در سطح انسولین در پاسخ به برنامه تمرینی را شاید بتوان به سایر عوامل هورمونی یا ژنتیکی یا مسیرهای ناشناخته وابسته به TCF7L2 در این بیماران نسبت داد که لزوم مطالعات آزمایشگاهی و میدانی بیشتر را گوشزد می‌کند.

### تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از پرسنل آزمایشگاه حیوانات دانشگاه تهران و هم‌چنین کارکنان انتیتو پاستور که در اجرای این مطالعه همیاری نموده‌اند، تشکر و قدردانی به عمل می‌آید.

به یافته‌های خود این‌گونه نتیجه‌گیری نموده‌اند که حتی بعد از همسان‌سازی (سن، هایپرکلسترولمی، BMI، فشار خون، مصرف دخانیات و سطح گلوکز ناشتاپایه)، افرادی که از آمادگی قلبی-عروقی پایین‌تری برخوردارند، بیشتر در معرض بیماری‌های قلبی-عروقی نظیر دیابت نوع ۲ قرار دارند [۳۲]. در این زمینه، برخی مطالعات اشاره نموده‌اند که اثر تمرین مقاومتی روی حساسیت انسولین بیشتر از تمرین هوایی به‌طول می‌انجامد و محققان این پایداری را به برخی اثرات ناشی از افزایش توده عضلانی نسبت داده‌اند [۳۴]. اما یک مطالعه دیگر بهبود مشابهی را در حساسیت انسولین در پاسخ به تمرین مقاومتی یا هوایی گزارش نموده است [۳۵]. با این وجود، مشخص شده است که بهبود سطح گلوکز خون و عملکرد سلول‌های بتا در پاسخ به تمرینات با شدت متوسط (40-55% VO<sub>2peak</sub>) به‌مراتب بیشتر از تمرینات شدید (65-68% VO<sub>2peak</sub>) نمایان می‌شود [۳۶]. برخی مطالعات هردو پاسخ یا سازگاری ظرفیت ترشح انسولین توسط جزایر پانکراس به مداخله‌های ورزشی را برسی نموده‌اند، اگرچه تشخیص اثر دقیق پروتکل ورزشی روی این متغیرها در مدل‌های حیوانی تا اندازه‌ای دشوار به‌نظر می‌رسد. بهبود ظرفیت ترشح انسولین از جزایر پانکراس ایزوله شده متعاقب ۸ هفته تمرین شنا گزارش شده است [۳۷]. در مطالعه دیگری، ۶ هفته تمرین متعاقب ۸ هفته تمرین شنا گزارش شده است ذخایر و ترشح انسولین از سلول‌های بتا همراه با کاهش سطوح گلوکز خون در موش‌های دیابتی نوع یک همراه بوده است [۳۸]. یافته‌های یک مطالعه دیگر نشان داده است که متعاقب ۸ هفته تمرین فراینده، یک جلسه تمرین فراینده روی ترمیم به افزایش محتوای انسولین جزایر پانکراس موش‌های صحرایی نر ویستار در مقایسه با گروه کنترل منجر می‌شود [۳۹]. علی‌رغم وجود مطالعات متعدد، هنوز مکانیسم دقیقی که چگونگی تاثیر روش‌های تمرینی متفاوت روی ترشح انسولین و عملکرد سلول‌های بتا را توجیه نماید، به‌چشم نمی‌خورد. بدون شک این پاسخ با مکانیسم‌های عهده‌دار سازگاری‌های سلولی-مولکولی یا ژنتیکی بی‌ارتباط نیستند. ارتباط دیابت نوع ۲ با بیان TCF7L2 و پلی‌مورفیسم‌های آن که مهم‌ترین خطر ژنتیکی دیابت نوع ۲ معرفی شده است، می‌تواند به‌دلیل آسیب ترشح انسولین [۴۰] که به‌واسطه نقص عملکرد ترشح انسولین توسط سلول‌های بتا ناشی از TCF7L2 [۴۱] و هم‌چنین کاهش اگزوسیتوز انسولین ناشی از نقص پیوند عروقی در نتیجه آسیب بیان پروتئین‌های ۲ اگزوسیتوز [۴۲] نمایان می‌شود، میانجی شود. با این وجود، اثر مداخلات بیرونی نظیر تمرین ورزشی

**References:**

- [1] Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27(5): 1047–53.
- [2] Lazar MA. How obesity causes diabetes: not a tall tale. *Science* 2005; 307 (5708): 373–5.
- [3] Ruchat SM, Rankinen T, Weisnagel SJ, Rice T, Rao DC, Bergman RN, et al. Improvements in glucose homeostasis in response to regular exercise are influenced by PPARG Pro12Ala variant: results from the HERITAGE Family Study. *Diabetologia* 2010; 53(4): 679-89.
- [4] Samson S. Role of Wnt signaling and TCF7L2 for beta cell function and regeneration in mouse models of diabetes. *Baylor College of Medicine, Houston, Texas*. 2011.
- [5] Villareal DT, Robertson H, Bell GI, Patterson BW, Tran H, Wice B, et al. TCF7L2 variant rs7903146 affects the risk of type 2 diabetes by modulating incretin action. *Diabetes* 2010; 59(2): 479–85.
- [6] Grant SF, Thorleifsson G, Reynisdottir I, Benediktsson R, Manolescu A, Sainz J, et al. Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes. *Nat Genet* 2006; 38(3): 320–3.
- [7] Cauchi S, El Achhab Y, Choquet H, Dina C, Krempler F, Weitgasser R, et al. TCF7L2 is reproducibly associated with type 2 diabetes in various ethnic groups: a global metaanalysis. *J Mol Med* 2007; 85(7): 777–82.
- [8] Yi F, Brubaker PL, Jin T. TCF-4 mediates cell type-specific regulation of proglucagon gene expression by  $\beta$ -catenin and glycogen synthase kinase-3 $\beta$ . *J Biol Chem* 2005; 280(2): 1457–64.
- [9] Kovacs P, Berndt J, Ruschke K, Klöting N, Schön MR, Körner A, et al. TCF7L2 gene expression in human visceral and subcutaneous adipose tissue is differentially regulated but not associated with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2008; 57(9): 1227-31.
- [10] Lyssenko V, Lupi R, Marchetti P, Del-Guerra S, Orho-Melander M, Almgren P, et al. Mechanisms by which common variants in the TCF7L2 gene increase risk of type 2 diabetes. *J Clin Invest* 2004; 117(8): 2155–63.
- [11] Elbein SC, Chu WS, Das SK, Yao-Borengasser A, Hasstedt SJ, Wang H, et al. Transcription factor 7-like 2 polymorphisms and type 2 diabetes, glucose homeostasis traits and gene expression in US participants of European and African descent. *Diabetologia* 2007; 50(8): 1621-30.
- [12] Palizban A, Nikpour M, Salehi R, Maracy MR. Association of a common variant in TCF7L2 gene with type 2 diabetes mellitus in a Persian population. *Clin Exp Med* 2012; 12(2): 115-9.
- [13] Amoli MM, Amiri P, Tavakkoly-Bazzaz J, Charmchi E, Hafeziyeh J, Keramatipour M, et al. Replication of TCF7L2 rs7903146 association with type 2 diabetes in an Iranian population. *Genetics Molecular Biol* 2010; 33(3): 449-51.
- [14] Abedi B, Abbasi-Bakhtiari R. The effect of a 12-week combined training program on serum leptin, C- reactive protein and the insulin resistance index in overweight men. *Feyz* 2015; 19(4): 292-300. [in Persian]
- [15] Malekyan-Fini E, Kaviani-Nia A, Mahmoudi F. The interactive effect of aerobic training and resveratrol supplementation on C-reactive protein and metabolic profiles in women with type 2 diabetes. *Feyz* 2015; 19(5): 372-81. [in Persian]
- [16] McCaffery JM, Jablonski KA, Franks PW, Dagogo-Jack S, Wing RR, Knowler WC, et al. TCF7L2 Polymorphism, Weight Loss and Proinsulin: Insulin Ratio in the Diabetes Prevention Program. *PLoS One* 2011; 6(7): e21518.
- [17] Eizadi M, Behboudi L, Zahedmanesh F, Afsharmand Z. Effect of Acute and Chronic Exercise on Beta-Cell Function in Diabetic Patients. *Knowledge Health* 2012; 6(4): 15-19.
- [18] Diabetes Prevention Program Research Group: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393-403.
- [19] Garrow JS. Obesity: definition, Aetiology and Assessment. *Encyclopedia Human Nutrition*. Academic Press 1999: 1430-34.
- [20] Coughlin CC, Finck BN, Eagon JC, Halpin VJ, Magkos F, Mohammed BS, et al. Effect of marked weight loss on adiponectin gene expression and plasma concentrations. *Obesity (Silver Spring)* 2007; 15(3): 640-5.
- [21] Malin SK, Solomon TP, Blaszcak A, Finnegan S, Filion J, Kirwan JP. Pancreatic  $\beta$ -cell function increases in a linear dose-response manner following exercise training in adults with prediabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2013; 305(10): 1248-54.
- [22] Madsen SM, Thorup AC, Overgaard K, Jeppesen PB. High Intensity Interval Training Improves Glycaemic Control and Pancreatic  $\beta$  Cell Function of Type 2 Diabetes Patients. *PLoS One* 2015; 10(8): e0133286.
- [23] Krotkiewski M, Lonnroth P, Mandroukas K, Wroblewski Z, Rebuffe' Scrive M, Holm G, et al. The effects of physical training on insulin secretion and effectiveness and on glucose metabolism in obesity and type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1985; 28(12): 881–90, 1985.
- [24] Whyte LJ, Ferguson C, Wilson J, Scott RA, Gill JM. Effects of single bout of very high-intensity exercise on metabolic health biomarkers in overweight/obese sedentarymen. *Metabolism* 2013; 62(2): 212–9.
- [25] Whyte LJ, Gill JM, Cathcart AJ. Effect of 2 weeks of sprint interval training on health-related

- outcomes in sedentary overweight/obese men. *Metabolism* 2010; 59(10): 1421–8.
- [26] AbouAssi H, Slentz CA, Mikus CR, Tanner CJ, Bateman LA, Willis LH, et al. The effects of aerobic, resistance, and combination training on insulin sensitivity and secretion in overweight adults from STRRIDE AT/RT: a randomized trial. *J Appl Physiol* (1985) 2015; 118(12): 1474–82.
- [27] Lyssenko V, Jonsson A, Almgren P, Pulizzi N, Isomaa B, Tuomi T, et al. Clinical risk factors, DNA variants, and the development of type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359(21): 2220–32.
- [28] Schäfer SA, Machicao F, Fritzsche A, Häring HU, Kantartzis K. New type 2 diabetes risk genes provide new insights in insulin secretion mechanisms. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 93 Suppl 1: 9–24.
- [29] Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344(18): 1343–50.
- [30] Diabetes Prevention Program Research Group: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393–40.
- [31] Boule' NG, Haddad E, Kenny GP, Wells GA, Sigal RJ. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. *JAMA* 286(10): 1218–27.
- [32] Church TS, Cheng YJ, Earnest CP, Barlow CE, Gibbons LW, Priest EL, Blair SN: Exercise capacity and body composition as predictors of mortality among men with diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(1): 83–8.
- [33] Wei M, Gibbons LW, Kampert JB, Nichaman MZ, Blair SN. Low cardiorespiratory fitness and physical inactivity as predictors of mortality in men with type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2000; 132(8): 605–11.
- [34] Zachwieja JJ, Toffolo G, Cobelli C, Bier DM, Yarasheski KE. Resistance exercise and growth hormone administration in older men: effects on insulin sensitivity and secretion during a stable-label intra-venous glucose tolerance test. *Metabolism* 1999; 45(2): 254–60.
- [35] Ivy JL. Role of exercise training in the prevention and treatment of insulin resistance and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Sports Med* 1997; 24(5): 321–37.
- [36] Slentz CA, Tanner CJ, Bateman LA, Durheim MT, Huffman KM, Houmard JA, et al. Effect of exercise training intensity on pancreatic Beta cell function. *Diabetes Care* 2009; 32(10): 1807–11.
- [37] Oliveira CA, Paiva MF, Mota CA, Ribeiro C, Leme JA, Luciano E, et al. Exercise at anaerobic threshold intensity and insulin secretion by isolated pancreatic islets of rats. *Islets* 2010; 2(4): 240–6.
- [38] Huang HH, Farmer K, Windscheffel J, Yost K, Power M, Wright DE, et al. Exercise increases insulin content and basal secretion in pancreatic islets in type 1 diabetic mice. *Exp Diabetes Res* 2011; 2011: 481427.
- [39] Almeida FN, Proença AR, Chimin P, Marçal AC, Bessa-Lima F, Carvalho CR. Physical exercise and pancreatic islets: acute and chronic actions on insulin secretion. *Islets* 2012; 4(4): 296–301.
- [40] Weedon MN. The importance of TCF7L2. *Diabet Med* 2007; 24(10): 1062–6.
- [41] Schäfer SA, Tschrüter O, Machicao F, Thamer C, Stefan N, Gallwitz B, et al. Impaired glucagon-like peptide-1-induced insulin secretion in carriers of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene polymorphisms. *Diabetologia* 2007; 50(12): 2443–50.
- [42] da Silva Xavier G, Loder MK, McDonald A, Tarasov AI, Carzaniga R, Kronenberger K, et al. TCF7L2 regulates late events in insulin secretion from pancreatic islet-cells. *Diabetes* 2009; 58(4): 894–905.
- [43] Loos RJ, Franks PW, Francis RW, Barroso I, Gribble FM, Savage DB, et al. TCF7L2 polymorphisms modulate proinsulin levels and -cell function in a British europid population. *Diabetes* 2007; 56(7): 1943–7.
- [44] Kirchhoff K, Machicao F, Haupt A, Schäfer SA, Tschrüter O, Staiger H, et al. Polymorphisms in the TCF7L2, CDKAL1 and SLC30A8 genes are associated with impaired proinsulin conversion. *Diabetologia* 2008; 51(4): 597–601.
- [45] Stolerman ES, Manning AK, McAtee JB, Fox CS, Dupuis J, Meigs JB, et al. TCF7L2 variants are associated with increased proinsulin/ insulin ratios but not obesity traits in the Framingham Heart Study. *Diabetologia* 2009; 52(4): 614–20.
- [46] Loder MK, da Silva Xavier G, McDonald A, Rutter GA. TCF7L2 controls insulin gene expression and insulin secretion in mature pancreatic β-cells. *Biochem Soc Trans* 2008; 36 (Pt 3): 357–9.